

Een meisje met foetaal valproaat-syndroom en autismespectrumstoornis

I. SOLIGNAC

SAMENVATTING Bij een 12-jarig meisje was, volgend op intra-uteriene blootstelling aan valproaat, kort na de geboorte de diagnose foetaal valproaatsyndroom gesteld. Dit syndroom wordt gekenmerkt door dysmorphieën bij de geboorte. Valproaatgebruik tijdens de zwangerschap (wegens epilepsie of bipolaire stoornis) kan echter niet alleen leiden tot structurele defecten bij de groeiende foetus, maar ook tot problemen in de cognitieve ontwikkeling en het adaptief en emotioneel/gedragsmatig functioneren in het latere leven. Deze ontwikkelingsdomeinen komen aan de orde in de discussie, alsook minder schadelijke alternatieven voor valproaat in de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)3, 228-231

TREFWOORDEN autismespectrumstoornis, valproaat, zwangerschap



Ongeveer 6,1 per 1000 zwangerschappen betreffen vrouwen met epilepsie. Maar ook in het kader van andere indicaties zoals een bipolaire stoornis nemen vrouwen anti-epileptica. Er is aangetoond dat blootstelling aan anti-epileptica tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op congenitale malformaties en vertraagde cognitieve ontwikkeling bij het kind. Weinig is bekend over het risico op neuropsychiatrische aandoeningen. Autismesymptomen zijn beschreven in gevalsstudies over kinderen die in utero blootgesteld zijn aan valproaat. Autismespectrumstoornissen worden gekenmerkt door sociale en communicatieve moeilijkheden, stereotiep/repetitief gedrag en interesses. Ik beschrijf een casus van een 12-jarig meisje met een foetaal valproaatsyndroom waarbij er een associatie was met een autismespectrumstoornis.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 12-jarig meisje, werd na een jaar ambulante psychotherapie aangemeld voor een kinder- en jeugdpsychiatrische observatieopname wegens autistiform gedrag binnen een moeilijke gezinssituatie. Bij moeder werd in het verleden een meningeom gediagnosticeerd waarvoor een resectie was verricht. Postoperatief kreeg moeder meningitis en ten gevolge hiervan epilepsie. De epilepsie leek goed onder controle met valproïnezuur

met geregleerde afgifte 500 mg 3 dd tijdens de hele zwangerschap van het meisje, 6 jaar later.

Een week voor de partus had de moeder een epilepsieaanval na een periode van gastro-enteritis. Het meisje werd geboren bij een postmenstruele leeftijd van 34 weken. Acht dagen na de geboorte werd een fulminante necrotiserende enterocolitis vastgesteld bij het meisje, waarvoor ileostomie nodig was. Perinataal maakte het meisje ook enkele malen kathetergerelateerde sepsis door. Als gevolg van de perinatale complicaties kreeg ze een tijdlang sondevoeding.

Dysmorphe kenmerken waren aanwezig bij geboorte: laag ingeplante oren met pre-auriculair aanhangsel rechts, een plat neusje, uiteenstaande tepels, clitorishypertrofie, overlappende tenen IV en V en clinodactylie van teen V. Op basis van deze kenmerken werd foetaal valproaatsyndroom vastgesteld. Later in de ontwikkeling werden cognitieve, sociale, emotionele en gedragsmatige moeilijkheden meer duidelijk, maar deze waren niet gelinkt aan het syndroom.

Familiaal was er psychiatrische problematiek bij de moeder. Zij was reeds verhoogd achterdochtig voor de zwangerschap, maar duidelijke paranóide wanen ontstonden daarna pas (een specifiekere diagnose konden we niet verkrijgen door de instabiele toestand bij moeder, die geen contact toeliet). De wanen waren een belangrijke factor in

de aanzet tot echtscheiding van de ouders van het meisje 6 jaar na haar geboorte.

Vanaf die tijd verbleef het meisje grotendeels bij moeder, totdat de jeugdrechtbank 5 jaar later besloot om haar grotendeels bij vader te plaatsen, wegens de te weinig stimulerende zorg door moeder, die zelf ook verscheidene residentiële psychiatrische opnames kende. Een jaar later mochten bezoeken aan moeder enkel plaatsvinden onder toezicht wegens gevaarsrisico. Moeder maakte hier nog geen gebruik van. Ten slotte moeten suïcide bij twee ooms van moeders kant, en autismespectrumstoornis en matig verstandelijke beperking bij een nicht van vaders kant vermeld worden.

DISCUSSIE

De dysmorphe kenmerken bij dit meisje als zuigeling vormden de basis voor de diagnose foetaal valproaatsyndroom. Uit de literatuur blijkt dat ook andere problemen in de ontwikkeling kunnen voorkomen bij dit syndroom.

Congenitale malformaties

Zowel majeure als mineure afwijkingen kunnen voorkomen. Bepaalde malformaties komen meer voor na blootstelling aan een specifiek anti-epilepticum (Dean e.a. 2002), andere gelden meer algemeen voor anti-epileptica. Spina bifida, inguinale hernia's en gewrichtsdislocaties worden frequent gerapporteerd bij valproaatblootstelling. Faciale kenmerken bij valproaat, waaronder we er enkele uit de casus herkennen, zijn: epicantische vouwen, infraorbitale groeve, mediale deficiëntie van de wenkbrauwen, smalle neusbrug, een korte neus met naar voren gedraaide vleugels en een verdikte neustip, trigonocefalie en een hoog voorhoofd.

De faciale kenmerken kunnen veranderen met de leeftijd. Resultaten van de systematische literatuurreview van Meador e.a. (2008) tonen aan dat het risico dosisafhankelijk is (valproaat ≥ 700 mg per dag, fenobarbital ≥ 150 mg per dag, carbamazepine ≥ 1 g per dag volgens het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie 2015). Behandeling met meer dan één anti-epilepticum (zeker bij combineren met valproaat) verhoogt het risico van congenitale afwijkingen nog verder in vergelijking met monotherapie. Blootstelling in utero in het eerste trimester van de zwangerschap, bij valproaat waarschijnlijk meer dan andere anti-epileptica, leidt tot majeure congenitale afwijkingen. De risicoperiode voor functionele afwijkingen en gedrags- en ontwikkelingsstoornissen is minder duidelijk en betreft mogelijk de gehele duur van de zwangerschap.

Cognitieve ontwikkeling

Intelligentieonderzoek op de leeftijd van 7 jaar (WISC-III-NL)

AUTEUR

ISABELLE SOLIGNAC, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater UZ Leuven; thans: kinder- en jeugdpsychiater, OLV ziekenhuis campus Aalst, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Aalst, en Kinderpoli, Berchem.

CORRESPONDENTIEADRES

Isabelle Solignac, OLV ziekenhuis campus Aalst, afd Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Moorselbaan 164, 9300 Aalst, België.

E-mail: isabelle.solignac@olvz-aalst.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-7-2015.

gaf gemiddelde cognitieve mogelijkheden aan bij het meisje. Zij kon zich vastpinnen op details in plaats van een geheel te zien. Verbale ontwikkelingsmijlpalen behaalde zij leeftijdsadequaat. Wel gebruikte ze formele taal. Het meisje reageerde weinig op aanspreking en toonde amper mimiek. Ze staaarde vaak recht voor zich uit.

Een prospectieve observationele, evaluatorgemaskeerde, multicenterstudie (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*; NEAD) van Meador e.a. (2013) onderzocht 305 moeders met epilepsie onder monotherapie met anti-epileptica en hun 311 kinderen (224 kinderen deden de volledige 6 jaar follow-up). Het bleek dat het intelligentiequotient (IQ) op de leeftijd van 6 jaar lager was (7-10 punten) na blootstelling aan valproaat dan na blootstelling aan carbamazepine, lamotrigine of fenytoïne. Kinderen blootgesteld aan valproaat scoorden slecht bij metingen van verbale en geheugen vermogens vergeleken met de kinderen blootgesteld aan andere anti-epileptica, en bij non-verbale en executieve functies vergeleken met lamotrigine. Hoge doses valproaat waren negatief geassocieerd met IQ, verbale en non-verbale mogelijkheden, geheugen, en executieve functies, maar dit gold niet voor de andere anti-epileptica. Het IQ op de leeftijd van 6 jaar correleerde met dat op jongere leeftijden en het IQ verbeterde met de leeftijd voor kinderen blootgesteld aan welk anti-epilepticum dan ook.

Adaptie, emoties en gedrag

Het meisje werd door andere mensen als vreemd ervaren. Wanneer ze probeerde contact te maken, slaagde ze hier veelal niet in, waardoor ze het ging vermijden. Het verbeeldend vermogen was beperkt, het meisje kon dezelfde onnuttige strategie blijven hanteren omdat ze geen andere leek te kunnen bedenken. Het overnemen van oplossings-

strategieën in vergelijkbare probleemsituaties ontbrak. Verhoogde afleidbaarheid was aanwezig.

Binnen de NEAD-studie lieten Cohen e.a. (2013) bij 195 kinderen die foetaal blootgesteld waren aan anti-epileptica, het adaptief en emotioneel/gedragmatig functioneren op 6-jarige leeftijd scoren door ouders en leerkrachten. Zij gebruikten daarvoor het *Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition* (ABAS-II) bij 176 ouders en 81 leerkrachten of *Behavior Assessment System for Children* (BASC) bij 189 ouders en 123 leerkrachten.

Bij kinderen die intra-uterien waren blootgesteld aan valproaat vonden zij lagere scores voor algemeen adaptief gedrag vergeleken met degenen die aan lamotrigine of fenytoïne waren blootgesteld. Verder werd een significante dosisgerelateerde prestatiedaling in ouderlijke scoring van adaptief functioneren gezien voor zowel valproaat als fenytoïne. Van kinderen van wie de moeders valproaat namen, schatten hun ouders ook in dat ze significant meer atypisch gedrag (sociale immaturiteit) en gebrekkige aandacht lieten blijken, vergeleken met de lamotrigine- en fenytoïne groepen. Gebaseerd op BASC-scores van ouders en leerkrachten op het gebied van aandachtsspanne en hyperactiviteit, zouden moeders die valproaat namen tijdens de zwangerschap een groter risico hebben op kinderen met de diagnose aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD).

Daarnaast verrichtten Christensen e.a. (2013) een cohortstudie met circa 655.000 niet-blootgestelde kinderen en 508 kinderen die blootgesteld waren aan valproaat, met een gemiddelde leeftijd van de kinderen op het einde van de follow-up van 8,8 jaar (uitersten 4-14 jaar). Gebruik van valproaat gedurende de zwangerschap was geassocieerd met een incidentie van 4,42% voor autismespectrumstoornis (versus 1,53% bij niet-blootgestelde kinderen; relatief risico 2,9 met 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,7-4,9). De incidentie voor autisme was 2,5% (versus 0,48% bij niet-blootgestelde kinderen; relatief risico 5,2 met 95%-BI 2,7-10).

Een verhoogd risico door valproaatgebruik werd gevonden bij de nakomelingen zowel van moeders met als zonder epilepsiediagnose, wat een biologisch effect van valproaat suggereert. Bij de nakomelingen van moeders met epilepsie, is het risico geassocieerd met valproaatgebruik lager vergeleken met het algemene risico van valproaat. Dit levert argumenten voor vertekende effecten van maternale epilepsie of interactie tussen genetische kwetsbaarheid en valproaat. Wanneer gecorrigeerd werd voor psychiatrische voorgeschiedenis bij ouders, een bekende risicofactor voor autisme bij nakomelingen, veranderde de raming van het risico maar weinig. We kunnen dus inschatten dat de psychiatrische problematiek bij moeder

(die vermoedelijk tot de nasleep behoorde van de meningeomsectie) weinig bepalend was in onze casus.

Advies aan zwangeren

Welk advies is zowel voor de foetus als voor de toekomstige moeder het meest aangewezen? Voor vrouwen met epilepsie dient een goede analyse van voordelen en risico's gemaakt te worden wat betreft anti-epileptica. Wanneer medicamenteuze ondersteuning nodig blijft, dient men zich waar mogelijk te beperken tot één soort anti-epilepticum, bij voorkeur lamotrigine (< 300 mg per dag) of carbamazepine (< 400 mg per dag) in lage doses.

Ook bij vrouwen met een bipolaire stoornis moet een goede afweging gemaakt worden (Epstein e.a. 2015). Episodes van manie of depressie komen tijdens de zwangerschap voor bij 25-30% van de vrouwen met een bipolaire stoornis. De risico's op recidief tijdens de zwangerschap zijn hoger na het staken van stemmingsstabilisatoren; deze zijn hoger na het snel stoppen dan na geleidelijker afbouwen. Recidief is niet zonder risico's, denk aan socio-economische gevolgen en het zich in gevaarlijke situaties begeven, met gevaar voor zichzelf en voor de foetus.

Behandeling met lithium kan men als alternatief bekijken, waarbij een matig verhoogd risico gemeld wordt voor congenitale hartdefecten. Zo is er een absoluut risico voor anomalie van Ebstein van 1/1000-2000 geboortes, wat 10-20 maal meer is in vergelijking met de algemene populatie. Lithiumgebruik heeft geen duidelijke associatie met ongewenste neuro-ontwikkelingsuitkomsten of neurogedragmatige uitkomsten.

CONCLUSIE

Anti-epileptica worden bij verschillende aandoeningen voorgeschreven zoals bij epilepsie en bipolaire stoornis. Vigilantie is aangewezen bij continueren van anti-epileptica tijdens de zwangerschap gezien de mogelijke effecten op de foetus: congenitale misvormingen, effecten op (non-) verbale taal en executieve functies, risico op autisme (spectrumstoornis) en ADHD. Een goede afweging van risico's en baten is vereist, zowel voor de moeder als voor de foetus. Waar mogelijk kan men overschakelen naar een minder teratogeen middel of zelfs stoppen. De meeste auteurs onderzoeken de gevolgen van anti-epileptica in het kader van gebruik bij epilepsie; er lijkt behoefte aan uitgebreider onderzoek over de gevolgen van het gebruik van anti-epileptica bij bipolaire stoornis.

LITERATUUR

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Risico van valproïnezuur en andere anti-epileptica tijdens de zwangerschap. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015; 42: 19-23.
- Christensen J, Gronberg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LG, e.a. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, e.a. for the NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 308-15.
- Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed tot antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39: 251-9.
- Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal en fetal safety and challenges. *Drug, Healthc Patient Saf* 2015; 7: 7-29.
- Meador KJ, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, e.a. for the NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-52.

SUMMARY

A girl with foetal valproate syndrome and autism spectrum disorder

I. SOLIGNAC

We study the case of a 12-year-old girl who, following intra-uterine exposure to valproate, was diagnosed with foetal valproate syndrome, characterised at birth by dysmorphic features. The use of valproate during pregnancy (because of epilepsy or bipolar disorder) can cause not only structural defects in the growing foetus, but also problems in cognitive development and in adaptive and emotional/behavioural functioning in later life. We evaluate these domains of development in our discussion and suggest several other drugs, less harmful than valproate, which can be used to treat epilepsy or bipolar disorder during pregnancy.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)3, 228-231

KEY WORDS autism spectrum disorder, pregnancy, valproate